

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ЭНДОТОКСЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ (ОБЗОР)



© Т.И. Петелина*, А.В. Горбачевский, К.С. Авдеева, Л.Л. Валеева, А.А. Капустина

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Артериальная гипертензия является ведущим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости. Образ жизни и характер питания играют важную роль как в патогенезе гипертензии, так и в развитии сопутствующих метаболических нарушений, включающих атеросклероз, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Характер питания и развитие артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями связаны с микробиотой кишечника, продуктами ее метаболизма и низкоинтенсивной несептической эндотоксемией, которая может развиваться как фоновое состояние. Осознанное управление составом микробиоты кишечника, ее метаболитами и проницаемостью стенки кишечника с помощью диетических стратегий может рассматриваться как один из подходов к профилактике и лечению артериальной гипертензии и метаболических нарушений.

Целью данного обзора является поиск, обобщение и обсуждение существующих литературных данных о роли метаболитов микробиоты кишечника в патогенезе развития артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями, а также систематизация имеющихся данных о влиянии диеты на микробиоту кишечника у данной категории лиц. Материалы и методы: поиск и отбор литературных источников осуществлялся в системе опубликованных исследований в научных базах cyberleninka.ru, elibrary.ru, link.springer.com, frontiersin.org, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, Web of Science, Google Scholar и других.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертензия; атеросклероз; ожирение; микробиота кишечника; короткоцепочечные жирные кислоты; липополисахарид; эндотоксемия; диета.

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA AND ENDOTOXEMIA IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC DISORDERS (REVIEW)

© Tatiana I. Petelina*, Alexander V. Gorbachevskii, Ksenia S. Avdeeva, Liana L. Valeeva, Anastasia A. Kapustina

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Arterial hypertension is the leading modifiable risk factor for cardiovascular morbidity, and lifestyle and diet play an important role both in the pathogenesis of hypertension and in the development of concomitant metabolic disorders, including atherosclerosis, obesity, and type 2 diabetes mellitus. The nature of nutrition and the development of hypertension with metabolic disorders are largely related to the intestinal microbiota, the products of its metabolism and low-intensity non-septic endotoxemia, which can develop as a background condition. Conscious manipulation of the composition and metabolites of the intestinal microbiota and intestinal wall permeability through dietary strategies can be considered as one of the approaches in the prevention and treatment of hypertension and metabolic disorders. The aim of the review was to search, summarize and discuss real literature data on the role of intestinal microbiota and endotoxemia in the pathogenesis of the development of arterial hypertension and the atherosclerotic process, as well as to systematize data on the effect of diet on intestinal microbiota in individuals of this category. Materials and methods: the search and selection of literary sources was carried out in systemic studies in the scientific databases cyberleninka.ru, elibrary.ru, link.springer.com, frontiersin.org, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, Web of Science, Google Scholar and others.

KEYWORDS: hypertension; obesity; intestinal microbiota; short chain fatty acid; lipopolysaccharide; endotoxemia, diet.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и самым важным фактором риска предотвратимой смерти во всем мире. Патогенез эссенциальной гипертензии до конца не изучен и объясняется сложным взаимодействием генетических и поведенческих факторов, причем генетическими факторами могут быть объяснены только 3–4% различий в систолическом артериальном давлении. Факторы образа жизни также

играют важную роль в патогенезе гипертензии, изменяя артериальное давление на 4–5 мм рт.ст. Одним из факторов образа жизни, способных влиять на течение гипертензии, является характер питания и состав микробиоты кишечника [1].

У здоровых взрослых людей микробиота кишечника представлена триллионами микроорганизмов, в основном принадлежащих к видам Firmicutes и Bacteroidetes. Изменения в соотношении этих групп (соотношение F/B

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

используется для оценки экологии микробиоты (α -разнообразия) служат биомаркерами патологических состояний в микробном сообществе [2].

У пациентов с АГ по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы наблюдается более высокое соотношение Firmicutes к Bacteroidetes, что указывает на потенциальный дисбиоз [3].

Появление несбалансированной микробиоты кишечника может быть вызвано такими факторами образа жизни, как неправильное питание, стресс, прием лекарств, возраст, инфекции и нарушения иммунитета [2].

Помимо видового состава, важную роль в поддержании здоровья играют метаболиты микробиоты, влияющие как на организм в целом, так и на состояние сердечно-сосудистой системы. К метаболитам микробиоты относятся в первую очередь: короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), липополисахариды (ЛПС) и N-оксид триметиламина (ТМАО), которые синергично участвуют в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза и воспаления [4, 31].

Уменьшение α -разнообразия кишечной микробиоты играет важную роль в патогенезе гипертензии, поскольку приводит к снижению выработки КЦЖК, которые необходимы для поддержания целостности сосудов и регуляции воспалительных реакций. Повышение проницаемости кишечника позволяет бактериальным эндотоксинам (в первую очередь липополисахариду) попадать в кровоток, вызывая системное воспаление и окислительный стресс. Данные процессы приводят к дисфункции эндотелия, вазоконстрикции и повышению артериального давления. Таким образом, сохранение микробного разнообразия необходимо для снижения риска и замедления прогрессирования гипертензии [3].

На сегодняшний день исследование патогенетических механизмов АГ продолжается для более глубокого понимания сложных механизмов взаимодействия между микробиотой, метаболитами и сосудистым здоровьем.

Целью обзора является поиск, обобщение и обсуждение имеющихся литературных данных о роли микробиоты кишечника и ее метаболитов в патогенезе развития артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями, а также систематизация имеющихся данных по влиянию диеты на микробиоту кишечника у данной категории лиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе использовались данные, полученные из опубликованных научных работ, размещенных в базах данных PubMed, eLIBRARY, cyberleninka.ru, link.springer.com, frontiersin.org, Web of Science и Google Scholar, зарегистрированных в период с 2015 по 2025 годы. Всего было отобрано и проанализировано 482 источника. При этом были исключены статьи более ранних лет и те, которые не полностью соответствовали тематике исследования. Для проведения литературного обзора использовались статьи, содержащие экспериментальные и клинические данные по современным вопросам, связанным с взаимосвязью метаболитов микробиоты кишечника — в том числе эндотоксемии, короткоцепочечных жирных кислот и параметров воспаления — в патогенезе артериальной гипертензии. Также

рассматривались вопросы методов диетотерапии, направленных на коррекцию нарушений микробиоты кишечника в группах исследуемых пациентов.

РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — это органические жирные кислоты с числом атомов углерода менее шести, к которым относятся в первую очередь ацетат, пропионат и бутират, составляющие 95% КЦЖК, вырабатываемых кишечной микробиотой в толстой и слепой кишке, в общей концентрации примерно 150 ммоль/л. Соотношение трех основных короткоцепочечных жирных кислот (ацетата, пропионата и бутирата) составляет примерно 3:1:1, и они различаются по своим источникам, распределению и потенциальному влиянию на физиологию хозяина.

Всасываясь в кишечнике КЦЖК попадают в другие органы через портальную вену, печень и общий кровоток. Несмотря на низкую концентрацию КЦЖК в периферическом кровотоке, данные метаболиты в качестве сигнальных молекул, вовлечены в различные физиологические и патологические процессы организма, к которым относится регуляция артериального давления и обмена веществ, поскольку ацетат и бутират могут использоваться в качестве субстратов для синтеза липидов, в то время как пропионат может служить средой для глюконеогенеза в печени [5].

Важно отметить, что КЦЖК продуцируется именно микробиотой, поскольку уровень КЦЖК в кишечнике увеличивается более чем в 100 раз при наличии микробиоты по сравнению со стерильным кишечником в исследованиях на животных, а уровень КЦЖК в сыворотке крови коррелирует с содержанием пищевых волокон в рационе [6].

Подтверждением того, что кишечник является основным источником КЦЖК, являются данные Cummings JH, приведенные в работе Nogal A et al., согласно которым концентрация ацетата, пропионата и бутирата в портальной крови (375 мкмоль/л) почти в 5 раз выше, чем в периферической венозной крови (79 мкмоль/л) [7, 8].

КЦЖК участвуют в развитии гипертензии через следующие механизмы:

- специфические рецепторы GPR41, GPR43 и Olfr78,
- вегетативную нервную систему,
- иммунную систему и воспаление,
- метаболическую регуляцию [5].

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ КЦЖК

Рецепторы, связанные с G-белками, представляют собой рецепторы клеточной поверхности, которые опосредуют клеточные реакции на многочисленные биоактивные молекулы, включая гормоны и нейромедиаторы. Подвид рецепторов G-белков — GPR41 и GPR43 — участвует в распознавании короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [9].

Еще в 2016 г. Natarajan N et al. было продемонстрировано, что КЦЖК способны снижать артериальное давление путем воздействия на Gpr41 и уменьшения активного

сосудистого тонуса без изменения пассивных характеристик кровеносных сосудов. Значение Gpr41 в развитии гипертензии также было подтверждено тем, что у мышей с нокаутированным геном Gpr41 выявлялась гипертензия сосудистого происхождения [8].

Дополнительным рецептором КЦЖК является рецептор Olfr78 (OR51E2). Исследование Pluznick JL. et al. показало, что Gpr41 и Olfr78 играют противоположные роли в регуляции АД, поскольку Gpr41 активируется при базальной концентрации КЦЖК и способствует снижению АД, тогда как Olfr78 активируется только при значительном повышении концентрации КЦЖК и служит «тормозом» для снижения АД, опосредованного Gpr41, предотвращая чрезмерную гипотонию при повышении уровня КЦЖК [6].

Помимо эндотелия сосудов, GPR41 и GPR43 экспрессируются в адипоцитах и гепатоцитах, играя роль в регуляции адипогенеза и метаболизме липидов, а также в мышечных волокнах, в которых играют роль в повышении усвоения глюкозы и чувствительности к инсулину, а также в различных клетках кишечника [9].

В работе Nøhr MK et al. было продемонстрировано, что GPR41 (FFAR3) экспрессируется также в постганглионарных симпатических нейронах вегетативной периферической нервной системы, что подтверждает способность КЦЖК действовать не только через энтероэндокринную, но и вегетативную нервную систему [11].

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

При нормальном функционировании вегетативная нервная система, состоящая из симпатических, парасимпатических и энтеральных структур, эффективно регулирует кровоток и сердечный выброс. Последствия чрезмерной активации симпатической нервной системы, приводящие к гипертензии, многочисленны и включают: сердечно-сосудистые и метаболические нарушения.

Эффекты активации симпатической нервной системы опосредуются норадреналином, обладающим сосудосуживающими свойствами, что способствует повышению артериального давления.

Что касается метаболического эффекта, то адренергические нейромедиаторы воздействуют на жировые клетки, усиливая липолиз и приводя к увеличению высвобождения жирных кислот, на печень, усиливая глюконеогенез, на β -клетки поджелудочной железы, снижая секрецию инсулина. И наоборот, свободные жирные кислоты могут усиливать симпатическую активность.

Повышение симпатической активности в течение длительного времени может привести к развитию не только АГ, но и инсулинорезистентности, и ожирения, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Перевозбуждение симпатической нервной системы при ожирении рассматривается как компенсаторный механизм, позволяющий увеличить расход энергии и таким образом восстановить энергетический баланс. Ослабление же симпатической реакции может способствовать набору веса и усугублять инсулинорезистентность, поддерживая таким образом порочный круг: набор веса — инсулинорезистентность — активация симпатической нервной

системы с ослабленной реакцией — набор веса. На вегетативный дисбаланс указывает также снижение парасимпатической активности у пациентов с АГ [12].

В отличие от симпатической и парасимпатической систем, энтеральная вегетативная система и ее связь с артериальным давлением изучена недостаточно.

Согласно данным Sharkey KA et al., энтеральная нервная система представляет собой сложную систему нейронов и глии, которая распространяется в виде непрерывной сети ганглиев и нервных пучков в стенке кишечника по всей длине желудочно-кишечного тракта. Энтеральная система осуществляет внутренний нервный контроль функций кишечника, связанных с пищеварением, а также взаимодействует с иммунной системой, микробиотой кишечника и эпителием для поддержания защиты слизистой оболочки и барьерной функции. Величина энтеральной нервной системы не имеет себе равных в периферической нервной системе, поскольку содержит ~200 миллионов нейронов [13].

В работе Muller PA et al., показано, что микробиота кишечника способна модулировать функционирование внекишечных симпатических нейронов и внешнюю симпатическую активацию кишечника через схему «кишечник — мозг» [14].

Согласно данным Onyszkiewicz et al., взаимосвязь энтерального компонента вегетативной нервной системы, микробиоты и артериального давления реализуется двумя путями: путем стимуляции всех органов, участвующих в контроле АД попаданием метаболитов бактерий в системный кровоток, и путем стимуляции метаболитами бактерий сенсорных волокон кишечной нервной системы [15].

В работе Richards EM et al. представлена гипотеза о роли кишечной микробиоты и нейровоспаления в развитии АГ, включающая в себя двунаправленную связь между кишечной микробиотой и эпителием кишечника, при которой дисфункция «кишечник — мозг» через медиаторы воспаления, бактериальные метаболиты в кровотоке, а также изменения в поступлении афферентной информации, приводит к несбалансированной активности вегетативной нервной системы, нейровоспалению и гипертензии [16].

Таким образом, одним из ключевых механизмов влияния на энтеральную вегетативную реакцию является регуляция проницаемости стенки кишечника для микробиоты кишечника и ее метаболитов, а также воспалительный ответ, связанный с этим.

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ЛИПОПОЛИСАХАРИДА В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Поддержание целостности кишечного барьера имеет решающее значение для сохранения общего состояния здоровья организма и предотвращения воспаления [17].

Кишечник человека имеет несколько уровней защиты, которые препятствуют проникновению микроорганизмов или продуктов жизнедеятельности микроорганизмов в кровоток.

- Первый уровень защиты состоит из слизи, которая отделяет микробиоту кишечника от одного слоя эпителиальных клеток различных типов, образующих кишечный эпителиальный барьер.

- Второй уровень представлен непрерывным барьером из эпителиальных клеток кишечника, который регулирует всасывание органических молекул. Решающую роль в функционировании данного барьера играют т.н. белки плотных контактов (окклюдины, клаудины, зонулины), определяющие проницаемость и здоровье кишечного барьера.
- Третий уровень защиты представлен кишечно-сосудистым барьером, который участвует в контроле проникновения микроорганизмов в воротную вену [18].

В барьерной функции кишечника также важна роль щелочной фосфатазы, способной осуществлять детоксикацию ЛПС, а также антибактериальных белков и IgA, секретируемых клетками кишечника [19].

Кишечная микробиота в норме играет защитную роль в слизистой оболочке пищеварительного тракта, участвуя в поддержании физиологической целостности белков плотных контактов, а также вырабатывая из пищевых волокон КЦЖК, играющих также защитную роль для кишечного барьера. Однако проницаемость кишечного барьера может изменяться под воздействием экзогенных факторов (питание, прием медикаментов) или эндогенных факторов, таких как воспаление [18].

Нарушение барьерной функции кишечника, согласно концепции «дырявого кишечника» приводит к проникновению продуктов жизнедеятельности бактерий в системный кровоток, что может вызвать в организме провоспалительное состояние [20].

К механизмам нарушения проницаемости кишечника можно отнести снижение уровня белков плотного соединения, включая zonula occludens-1, клаудин-1 и окклюдин, а также выработку микробиотой кишечника липополисахарида (ЛПС) [17].

Липополисахарид (ЛПС) — компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий и мощный эндотоксин, который связывается с рецепторами TLR4/CD14/MD2 на поверхности клеток и вызывает секрецию провоспалительных цитокинов [21].

Согласно данным обзора Okunlola FO et al., ЛПС, возникая при дисбиозе и нарушении барьерной функции кишечника, ингибирует белки плотных соединений и проникает в системный кровоток, где связывается с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) и запускает активацию воспалительных путей с образованием IL-6, IL-1, IL-27 и TNF- α [17].

По данным исследований на животных, приведенных в обзоре Richards EM et al., показана прямая роль цитокинов в развитии гипертензии, при которых центральное введение провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) повышает артериальное давление с параллельным повышением экспрессии провоспалительных цитокинов в кардиорегуляторных областях мозга. Напротив, введение противовоспалительного цитокина IL-10 оказывает антигипертензивное действие, а центральная сверхэкспрессия IL-10 снижает уровень TNF- α , IL-1 β и ослабляет воспаление в гипоталамусе и симпатическое возбуждение у крыс [16].

Согласно результатам исследования Kim S et al., значительное повышение ЛПС, а также повышение уровня зонулина, белка, регулирующего плотные соединения в эпителии кишечника у пациентов с высоким артериальным давлением, свидетельствует о повышенном воспа-

лении и проницаемости кишечника, что дополнительно подтверждает наличие дисфункции кишечного барьера в патогенезе АГ [22].

Помимо бактериальных инфекций, источником ЛПС является нормальная микрофлора в т.ч. микробиота кишечника, поскольку при распаде бактериальных клеток микробиоты также высвобождаются эндотоксины, способные проникать через кишечный барьер, воротную вену и печень в общий кровоток [23].

По мнению Viola F et al., эффекты ЛПС, проникающего в системный кровоток, можно охарактеризовать как несептическую эндотоксемию низкой степени тяжести. Согласно исследованиям, проведенным на здоровых людях, эндотоксемия низкой степени определяется как циркулирующий уровень ЛПС, превышающий 20 нг/мл, причем по сравнению с пациентами с сепсисом, эндотоксемия низкой степени характеризуется как минимум в два раза более низким уровнем ЛПС в крови и отсутствием специфической клинической картины [18].

По мнению Kumar P et al., несмотря на то, что в организме существует естественный защитный механизм инактивации циркулирующего ЛПС ретикулоэндотелиальными клетками печени, при избытке ЛПС, который не удаляется устранить с помощью описанного механизма, возникает системное воспалительное повреждение с развитием эндотоксемии, развитие которой связано с такими заболеваниями как атеросклероз, сахарный диабет 2 типа и болезни печени [23, 24].

Согласно Fuke N et al., метаболическая эндотоксемия — это состояние, при котором уровень ЛПС в крови повышен, независимо от наличия явной инфекции [24].

По данным Wiedermann CJ et al., эндотоксемия с уровнем выше 50 пг/мл является серьезным фактором риска раннего атерогенеза у пациентов с хроническими или рецидивирующими бактериальными инфекциями и возникает в результате бактериальной транслокации или нарушения кишечного барьера, что позволяет использовать эндотоксемию в качестве прогностического маркера атерогенеза [25, 26].

В исследовании Clemente-Postigo M et al. была обнаружена положительная корреляция между повышенным уровнем ЛПС во фракции хиломикрон и повышенной концентрацией триглицеридов в сыворотке крови в течение 3 часов после приема пищи с высоким содержанием жиров, что позволило предположить, что высвобождающийся в кишечнике ЛПС поглощается мицеллами и всасывается из кишечника вместе с липидами [27].

Примечательно, что, попав в системный кровоток, большая часть (более 90%) ЛПС связывается с липопротеинами, демонстрируя следующее сродство в порядке убывания: липопротеины высокой плотности (ЛПВП) > липопротеины низкой плотности (ЛПНП) > липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), что объясняет факт того, что у людей с низким уровнем ЛПВП наблюдается более сильная воспалительная реакция на ЛПС [23, 28].

Важно отметить, что большая часть ЛПС в плазме крови связывается с липопротеинами. Не связанные ЛПС нарушают целостность монослоя эндотелиальных клеток. Таким образом, образование комплексов ЛПС-липопротеид способствуют снижению острой токсичности в эндотелиальных клетках, но при этом не связанный ЛПС

может инициировать хронический воспалительный процесс в стенках артерий [29].

В исследовании Carnevale R. et al. анализ образцов с атеросклерозом, взятых у кандидатов на каротидную эндактерэктомию, продемонстрировал, что в атеросклеротических бляшках человека локализуется ЛПС *кишечной палочки*, тогда как в нормальных артериях он отсутствует, и данный ЛПС может вызывать воспаление посредством взаимодействия с TLR4 [30].

В работе Драпкиной О.М. и др. указывается, что в составе атеросклеротических бляшек выявлено присутствие бактериальных молекул и ДНК более 50 видов бактерий по сравнению с контрольными тканями, причем появляется все больше доказательств прямого влияния воспаления на скорость прогрессирования атеросклероза: чем более выражен воспалительный фон, тем выше вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и наоборот [31].

Обобщенные механизмы влияния микробиоты кишечника на развитие атеросклероза сводятся к:

- влиянию повышенной проницаемости кишечной стенки и микробных метаболитов на транслокацию бактериальных токсинов в системный кровоток,
- прямому повреждающему действию ЛПС и бактериальных токсинов на сосудистую стенку, а также
- развитию хронического низкоуровневого системного воспаления и эндотелиальной дисфункции [32].

Помимо медикаментозных методов влияния на данные патологические процессы, следует рассмотреть возможность управления микробиомом кишечника и его барьерными функциями при использовании диеты, в качестве актуального терапевтического метода лечения АГ [22] и атеросклероза.

РОЛЬ ДИЕТЫ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МИКРОБИОТЫ

Существует прямая связь между состоянием слизистого барьера толстой кишки и характером питания, поскольку при хроническом или периодическом дефиците пищевых волокон микробиота кишечника использует гликопротеины слизи в качестве источника питательных веществ, что может приводить к разрушению слизистого барьера толстой кишки, способствуя развитию воспалительных заболеваний по типу колита, вызванного агрессивными энтеральными патогенами [33].

Согласно мнению Park JE et al., подтверждается роль нарушения диеты как ключевого фактора метаболической эндотоксемии и связанных с ней изменений в составе микробиоты кишечника и дисфункции кишечного барьера [34].

В работе San Diego L et al. показано, что рацион влияет на разнообразие кишечных микроорганизмов и выработку КЦЖК, а также на показатели артериального давления путем повышения концентрации бутирата, как продукта ферментации клетчатки, в кишечнике [35].

По данным работы Nogal A et al. также показано, что ферментация клетчатки способна увеличить выработку КЦЖК и количество бактерий, вырабатывающих КЦЖК. Так как КЦЖК улучшают целостность кишечного барьера, метаболизм глюкозы и липидов, регулируют иммунную систему, воспалительные реакции и артериальное давление, то воздействие на микробиоту кишечника с помо-

щью диетических стратегий, приводящих к увеличению выработки КЦЖК, может положительно сказаться на кардиометаболическом здоровье, поскольку диета является одним из самых сильных факторов, влияющих на состав и функции микробиоты [8].

Данное предположение подтверждается результатами большого нарративного обзора Abrignani V et al., посвященного влиянию средиземноморской диеты, богатой растительной пищей с минимальной обработкой, следование которой приводит к снижению массы тела, улучшает показатели сердечно-сосудистой системы, такие как уровень липидов и маркеров воспаления, и даже предотвращает развитие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения, способствует снижению артериального давления, позитивно влияет на функционирование симпатической нервной системы, вызывая снижение средней частоты сердечных сокращений и вариабельности сердечного ритма. Также средиземноморская диета связана с более низкими концентрациями таких медиаторов воспаления, как С-реактивный белок, интерлейкин-6, и фактор некроза опухоли-α [36].

В качестве альтернативных примеров можно привести вредное воздействие западной диеты с низким содержанием клетчатки, которое может лежать в основе гипертензии благодаря недостаточной выработке КЦЖК и передаче сигналов GPR43 [37].

Также, по данным Netto Candido TL et al., Kumar P et al., диета с высоким содержанием жиров связана со снижением разнообразия кишечных бактерий, что приводит к повышенной проницаемости кишечной стенки и усилению транслокации ЛПС в системный кровоток, изменениям в иммунной системе и развитию системного воспаления низкой интенсивности, способствуя метаболической эндотоксинемию [23, 38].

Диеты, обогащенные глюкозой и фруктозой согласно Rosendo-Silva D et al., вызывают потерю белков плотных контактов и повышают проницаемость кишечного барьера, о чем свидетельствуют уровни ЛПС в плазме. Возможно, в меньшей степени, чем после высокожировой диеты, но рафинированные сахара все же связаны с опосредованным TLR4 воспалением толстой кишки и повышенной проницаемостью [39].

По данным исследования Chen L et al., на состав микробиоты кишечника и уровень КЦЖК, помимо количества потребляемой клетчатки, также влияет уровень натрия, поскольку снижение содержания натрия в рационе увеличивает уровень КЦЖК в крови [40].

Резюмируя данные Overby NB et al., растительная диета, богатая сложными углеводами, связана с увеличением количества бактерий, вырабатывающих КЦЖК, в то время как повышенное потребление насыщенных жиров, продуктов животного происхождения и простых сахаров связано со снижением количества короткоцепочечных жирных кислот из-за сокращения выработки и увеличения выведения КЦЖК [41].

Исходя из сказанного, не случайно, что ограничения в употреблении жиров, сахара и соли, а также рекомендации по увеличению потребления клетчатки, такие как средиземноморская диета, являются важной частью современных клинических рекомендаций по питанию [42]. Эти подходы основаны на научных данных

о влиянии питания на здоровье сердечно-сосудистой системы и метаболические процессы. Поэтому углубленное изучение особенностей питания и их воздействия на организм имеет ключевое значение для разработки эффективных и целенаправленных лечебных стратегий при таких состояниях, как артериальная гипертензия, атеросклероз и другие факторы кардиометаболического риска. Такой подход позволяет не только улучшить профилактику заболеваний, но и повысить эффективность их лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные исследования подтверждают ключевую роль микробного разнообразия кишечной микробиоты в патогенезе артериальной гипертензии и метаболических нарушений. Взаимодействие микроорганизмов с кишечной стенкой и системным кровотоком через продуцируемые ими метаболиты, такие как КЦЖК и липополисахариды, оказывает значительное влияние на проницаемость кишечника, воспалительные процессы и регуляцию артериального давления. Нарушения барьерных функций кишечника и печени способствуют развитию эндотоксемии, которая, в свою очередь, способствует ускоренному атерогенезу и метаболическим дисфункциям. Современные подходы к коррекции

метаболитов микробиоты кишечника с использованием диетических стратегий могут стать эффективным инструментом профилактики и лечения артериальной гипертензии, атеросклероза и связанных с ними метаболических нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках НИР за счет средств Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 635045, Томск, Россия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Петелина Т.И. — существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Горбачевский А.В. — существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Авдеева К.С. — существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Валеева Л.Л. — существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Капустина А.А. — существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, Levels JHM, Zwinderman AH, et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *Eur Heart J*. 2020;41(44):4259-4267. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa704>
- Ge Y, Wang J, Wu L, Wu J. Gut microbiota: a potential new regulator of hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1333005. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1333005>
- Tsiavos A, Antza C, Trakatelli C, Kotsis V. The Microbial Perspective: A Systematic Literature Review on Hypertension and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2024;16(21):3698. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16213698>
- Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*. 2020;12(10):2982. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12102982>
- Wu Y, Xu H, Tu X, Gao Z. The Role of Short-Chain Fatty Acids of Gut Microbiota Origin in Hypertension. *Front Microbiol*. 2021;12:730809. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.730809>
- Pluznick JL. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):25. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5>
- Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987;28(10):1221-7. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.28.10.1221>
- Nogal A, Valdes AM, Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-24. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897212>
- Lee DH, Kim MT, Han JH. GPR41 and GPR43: From development to metabolic regulation. *Biomed Pharmacother*. 2024;175:116735. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116735>. Epub 2024 May 13. Erratum in: *Biomed Pharmacother*. 2024 Oct;179:117380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117380>
- Natarajan N, Hori D, Flavahan S, Stepan J, Flavahan NA, Berkowitz DE, Pluznick JL. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genomics*. 2016;48(11):826-834. doi: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2016>
- Nøhr MK, Egerod KL, Christiansen SH, Gille A, Offermanns S, Schwartz TW, Møller M. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia. *Neuroscience*. 2015;290:126-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.040>
- Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):170. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01356-w>
- Sharkey KA, Mawe GM. The enteric nervous system. *Physiol Rev*. 2023;103(2):1487-1564. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2022>
- Muller PA, Schneeberger M, Matheis F, Wang P, Kerner Z, Ilanges A, et al. Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit. *Nature*. 2020;583(7816):441-446. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2474-7>. Epub 2020 Jul 8. Erratum in: *Nature*. 2020;585(7823):E2. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2657-2>
- Onyszkiewicz M, Gawrys-Kopczynska M, Konopelski P, Aleksandrowicz M, Sawicka A, et al. Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors. *Pflugers Arch*. 2019;471(11-12):1441-1453. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02322-y>
- Richards EM, Li J, Stevens BR, Pepine CJ, Raizada MK. Gut Microbiome and Neuroinflammation in Hypertension. *Circ Res*. 2022;130(3):401-417. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319816>
- Okunola FO, Okunola AR, Adetuyi BO, Soliman MES, Alexiou A, Papadakis M, Fawzy MN, El-Saber Batiha G. Beyond the gut: Unraveling the multifaceted influence of microbiome on cardiovascular health. *Clin Nutr ESPEN*. 2025;67:71-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.03.002>
- Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, Pignatelli P, Carnevale R, Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(1):24-37. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00737-2>

19. Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh S. Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development. *J Endocr Soc.* 2020;4(2):bvz039. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz039>
20. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020;127(4):553-570. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
21. Farhana A, Khan YS. Biochemistry, Lipopolysaccharide. 2023 Apr 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2025
22. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K, Mohammed M, Handberg EM, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(6):701-718. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20180087>
23. Kumar P, Schroder EA, Rajaram MVS, Harris EN, Ganesan LP. The Battle of LPS Clearance in Host Defense vs. Inflammatory Signaling. *Cells.* 2024;13(18):1590. doi: <https://doi.org/10.3390/cells13181590>
24. Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients.* 2019;11(10):2277. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11102277>
25. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(7):1975-81. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00448-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00448-9)
26. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — № 3 (63). — С. 13–19. [Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu. Age and gender features of systemic endotoxemia indicators and their relationship with recognized laboratory risk factors of atherosclerosis // *Obesity and Metabolism*. — 2019. — No. 3 (63). C - 13–19. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.03.13-19>
27. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Murri M, Boto-Ordoñez M, Perez-Martinez P, et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. *J Lipid Res.* 2012;53(5):973-978. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.P020909>
28. Levels JH, Abraham PR, van den Ende A, van Deventer SJ. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun.* 2001;69(5):2821-8. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.69.5.2821-2828.2001>
29. Wang H, Reddy ST, Fogelman AM. The role of gut-derived oxidized lipids and bacterial lipopolysaccharide in systemic inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(5):277-282. doi: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000841>
30. Carnevale R, Nocella C, Petrozza V, Cammisotto V, Pacini L, et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep.* 2018;8(1):3598. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22076-4>
31. Драпкина О.М., Жамалов Л.М. Микробиота кишечника — новый фактор риска атеросклероза? // *Профилактическая медицина*. — 2022. — Т. 25, № 11. — С. 92–97. [Drapkina O.M., Zhamalov L.M. Gut microbiota — a new risk factor for atherosclerosis? // *Preventive Medicine*. — 2022. — Vol. 25, No. 11. — C. 92–97. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed2022511192>
32. Верховская Е.В., Колесова Е.П., Ванюркин А.Г. Микробиом и атеросклероз: состояние проблемы // *Артериальная гипертензия*. — 2024. — Т. 30, № 5. — С. 451–466. [Verkhovskaya E.V., Kolesova E.P., Vanyurkin A.G. Microbiome and atherosclerosis: current state of the problem // *Arterial Hypertension*. — 2024. — Vol. 30, No. 5. — C. 451–466. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2443>
33. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell.* 2016;167(5):1339-1353.e21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>
34. Park JE, Park HY, Kim YS, Park M. The Role of Diet, Additives, and Antibiotics in Metabolic Endotoxemia and Chronic Diseases. *Metabolites.* 2024;14(12):704. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo14120704>
35. San Diego L, Hogue T, Hampton-Marcell J, Carroll IM, Purdom T, Colleran H, Cook MD. Gut Butyrate Reduction in Blood Pressure Is Associated with Other Vegetables, Whole Fruit, Total Grains, and Sodium Intake. *Nutrients.* 2025;17(8):1392. doi: <https://doi.org/10.3390/nu17081392>
36. Abrignani V, Salvo A, Pacinella G, Tuttolomondo A. The Mediterranean Diet, Its Microbiome Connections, and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4942. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25094942>
37. Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, Tsyganov K, Ziemann M, Kiriazis H, et al. Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling Through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020;141(17):1393-1403. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081>
38. Netto Candido TL, Bressan J, Alfenas RCG. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr Hosp.* 2018;35(6):1432-1440. English. doi: <https://doi.org/10.20960/nh.1792>
39. Rosendo-Silva D, Viana S, Carvalho E, Reis F, Matafome P. Are gut dysbiosis, barrier disruption, and endotoxemia related to adipose tissue dysfunction in metabolic disorders? Overview of the mechanisms involved. *Intern Emerg Med.* 2023;18(5):1287-1302. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03262-3>
40. Chen L, He FJ, Dong Y, Huang Y, Wang C, Harshfield GA, Zhu H. Modest Sodium Reduction Increases Circulating Short-Chain Fatty Acids in Untreated Hypertensives: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension.* 2020;76(1):73-79. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800>
41. Overby HB, Ferguson JF. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Facilitate Microbiota:Host Cross talk and Modulate Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(2):8. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01125-2>
42. Стародубова А.В., Чазова И.Е., Тутельян В.А. Евразийские клинические рекомендации по питанию при сердечно-сосудистых заболеваниях (2024) // *Евразийский кардиологический журнал*. — 2024. — № 4(49). — С. 6–67. [Starodubova A.V., Chazova I.E., Tutelyan V.A. Eurasian clinical guidelines on nutrition in cardiovascular diseases (2024) // *Eurasian Cardiology Journal*. — 2024. — No. 4(49). — C. 6–67. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-4-6-66>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Петелина Татьяна Ивановна**, д.м.н. [Tatiana I. Petelina, MD PhD]; адрес: Россия, 625026, ул. Мельникайте, д. 111 [address: 111 Melnikaite street, 625026 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>; Researcher ID: I-8913-2017; Scopus Author ID: 6507194861; eLibrary SPIN: 5896-5350; e-mail: petelina@infarkta.net

Горбачевский Александр Владимирович, м.н.с. [Alexander V. Gorbachevskii];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4898-6089>; e-mail: GorbachevskijAV@infarkta.net

Авдеева Ксения Сергеевна, к.м.н. [Ksenia S. Avdeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>;

Researcher ID: J-1751-2017; Scopus Author ID: 57210713674; eLibrary SPIN: 8239-3942; e-mail: avdeeva_03@mail.ru

Валеева Лиана Леонидовна, м.н.с. [Liana L. Valeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-1907>;

Researcher ID: NBX-2398-2025; Scopus Author ID: 57304131200; eLibrary SPIN: 4044-3971; e-mail valeeva@infarkta.net

Капустина Анастасия Андреевна, м.н.с. [Anastasia A. Kapustina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0587-0991>;

e-mail: anastasiakap@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Петелина Т.И., Горбачевский А.В., Авдеева К.С., Валеева Л.Л., Капустина А.А. Роль микробиоты кишечника и эндотоксемии в патогенезе артериальной гипертензии и метаболических нарушений (ОБЗОР) // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 77-84. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13257>

TO CITE THIS ARTICLE:

Petelina TI, Gorbachevskii AV, Avdeeva KS, Valeeva LL, Kapustina AA. The role of intestinal microbiota and endotoxemia in the pathogenesis of arterial hypertension and metabolic disorders (REVIEW). *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):77-84. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13257>